

Nove spoznaje o imunogenetici psorijaze

Immunopathogenetic mechanisms in psoriasis

Marija Kaštelan, Larisa Prpić Massari*

Sažetak

Psorijaza je kronična bolest kože obilježena ubrzanom proliferacijom epidermisa koja se klinički manifestira pojavom upalnih, oštro ograničenih ploča različite veličine, prekrivenih srebrno-bijelim ljuskama. Pretpostavlja se da je uzrokovana imunološkom reakcijom na do sada još nedovoljno definiran epidermalni, dermalni ili cirkulirajući imunogeni peptid (M-protein streptokoka, retrovirusni protein ili antigen rožnatog sloja epidermisa). Na temelju brojnih istraživanja zaključeno je da geni sustava HLA imaju ključnu ulogu u nasljeđivanju psorijaze. Imunopatogenetski mehanizmi razvoja psorijaze još uvijek nisu u cijelosti rasvijetljeni. Smatra se da nazočnost pojedinih gena HLA podložnih za psorijazu može potaknuti nastanak izuzetno jake imunološke reakcije na određeni antigenski peptid, što u konačnici za posljedicu ima razvoj bolesti. Jedan od mogućih mehanizama nastanka psorijaze je aktivacija velikog broja T-limfocita streptokoknim superantigenom. Druga mogućnost za razvoj autoagresije je model molekularne mimikrije. Iako nije poznato na koji način započinje psorijatični proces, danas se pretpostavlja da je psorijaza genetski poremećaj proliferacije keratinocita posredovan limfocitima T. Proces nastanka psorijatičnog žarišta izrazito je dinamičan, a uključuje interakciju pomagačkih i citotoksičnih limfocita T, te limfocita T i keratinocita. Razumijevanje imunopatogenetskih mehanizama u nastanku psorijaze omogućiti će i razvoj ciljane terapije ove teške kronične bolesti.

Ključne riječi: psorijaza, geni HLA, imunogenetika, limfociti T

Summary

Psoriasis is a chronic skin disease characterized by epidermal hyperproliferation and clinically by inflammatory, well sharpened erythematous plaques. It seems that psoriasis is mediated by an immunologic reaction to particular epidermal, dermal or circulating immunogenic peptide (streptococcal M protein, retroviral protein or some epidermal antigen). Population based studies revealed that HLA genes have a key role in psoriasis inheritance. The immunopathogenetic mechanisms in psoriasis development are not yet completely elucidated. It seems that the presence of particular HLA genes susceptible for psoriasis could stimulate extremely strong immunological reaction to some antigenic peptides resulting in the development of the disease. Possible mechanism in psoriasis development is the activation of numerous T-lymphocytes by streptococcal superantigen. Another possibility is the model of molecular mimicry. Although the precise mechanism of activated T cells trigger psoriasis is as yet unknown, it seems that psoriasis is a genetic disorder of keratinocyte hyperproliferation mediated by T-lymphocytes. The psoriatic process is a dynamic one that includes interaction between helper and cytotoxic T-lymphocytes, as well as between T cells and keratinocytes. A better understanding of the psoriasis immunopathogenesis would enable development of specific T cell targeted therapies for this severe chronic disease.

Key words: psoriasis, HLA genes, immunogenetics, T-lymphocytes

Med Jad 2007;37(3-4):73-76

Uvod

Psorijaza je kronična bolest kože obilježena ubrzanom proliferacijom epidermisa koja se klinički manifestira pojavom upalnih, oštro ograničenih ploča različite veličine, prekrivenih srebrno-bijelim ljuskama.¹ Pretpostavlja se da je uzrokovana imunološkom reakcijom na do sada još nedovoljno definiran epidermalni, dermalni ili cirkulirajući imunogeni peptid (M-protein streptokoka, retrovirusni protein ili

* **KBC Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci**, Klinika za kožne i spolne bolesti (prof. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med., doc. dr. sc. Larisa Prpić-Massari, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence adress*: Prof. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med., Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, marijakastelan@yahoo.com

Primljeno / *Received* 2007-04-10; Ispravljeno / *revised* 2007-05-15, Prihvaćeno / *accepted* 2007-11-02

antigen rožnatog sloja epidermisa).² Iako etiopatogeneza psorijaze još uvijek nije u cijelosti rasvijetljena, danas se pretpostavlja da bolest nastaje međusobnim ispreplitanjem genetskih i okolišnih čimbenika.³ Naime, za ispoljavanje bolesti u genetski podložne osobe, neophodno je i djelovanje različitih čimbenika iz okoline, poput bakterijskih ili virusnih infekcija, stresa, metaboličkih i endokrinih poremećaja i dr. Vrlo je česta pojava gutata psorijaze u mladih osoba nakon streptokokne infekcije ždrijela, a također je opisano javljanje psorijaze u oboljelih od SIDE (sindrom stečene imunodeficijencije).^{4,5}

Spoznaje o nasljeđivanju psorijaze unutar pojedinih obitelji ukazale su na značaj genetskih čimbenika u etiopatogenezi bolesti. Lomholt i sur. su na temelju opsežnog istraživanja čitave populacije Faroe otoka u Danskoj kao moguće rješenje uzroka nastanka bolesti predložili multifaktorijelno nasljeđivanje psorijaze s međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika u nastanku i tijeku bolesti.⁶ Takav obrazac nasljeđivanja potvrdili su svojim ispitivanjima i drugi istraživači.⁷ Stoga se danas drži da je riječ o poligenskom i multifaktorijelnom obrascu nasljeđivanja psorijaze, odnosno o međudjelovanju genetskih i okolišnih čimbenika u nastanku i tijeku bolesti.

Među genetskim čimbenicima, ključnu ulogu u razvoju psorijaze imaju geni glavnog sustava tkivne snošljivosti, u čovjeka nazvanog HLA (prema engl. human leukocyte antigens).³ Riječ je o sustavu smještenom na kraćem kraku 6. kromosoma koji sadrži više od 200 različitih gena čiji se produkti, antigeni HLA, nalaze na različitim stanicama u organizmu.⁸

Koja je uloga ovih gena odnosno njihovih produkata na površini naših stanica?

Ključna uloga molekula HLA je razlikovanje vlastitog i tuđeg, što je neophodno za održavanje integriteta vlastitog organizma i pokretanje učinkovitog imunološkog odgovora na tuđe antigene. Naime, specifični limfociti T svojim receptorom mogu prepoznati antigen jedino ako je u obliku antigenskog peptida vezan za molekulu HLA vlastitog organizma i predan na površini odgovarajuće predodčne stanice.⁹ Molekule HLA također određuju konačni repertoar limfocita T u organizmu, jer se tijekom sazrijevanja u timusu limfociti probiru mehanizmima pozitivne i negativne selekcije, pa oni klonovi limfocita T koji s visokim afinitetom prepoznaju vlastite peptide bivaju uklonjeni, a preostaju samo oni koji prepoznaju komplekse vlastitih antigena HLA i tuđih antigenskih peptida. Na taj se način uspostavlja imunološka nereaktivnost, odnosno

tolerancija na vlastite antigene. Dakle, upravo antigeni HLA određuju sve značajke imunološkog reagiranja.⁹

U imunološkom smislu, glavni produkti ovoga sustava su antigeni razreda I i II čija je temeljna uloga regulacija imunološkog odgovora putem predodčavanja antigena specifičnim limfocitima T.¹⁰ Antigeni HLA razreda I nazočni su na površini gotovo svih tjelesnih stanica, te predodaju tuđe antigene ubilačkim T-limfocitima, što je u izravnoj vezi s njihovom ulogom da prepoznaju svaku tjelesnu stanicu i ubiju je ukoliko ispoljava tuđi antigen. Antigeni HLA razreda II nazočni su na površini samo nekih stanica, mahom antigen predodčnih stanica i pomagačkih limfocita T, što je pak u izravnoj vezi s njihovom ulogom pomaganja drugima limfatičkim stanicama u pokretanju imunološkog odgovora.

Na temelju brojnih istraživanja zaključeno je da geni sustava HLA imaju ključnu ulogu u nasljeđivanju psorijaze. U bolesnika s psorijazom uočena je značajno viša učestalost antigena HLA-B17, -Cw6 i -DR7.¹¹ Među njima, antigen HLA-CW6 nosi najveći rizik za nastanak bolesti (relativni rizik nastanka psorijaze u nosioca iznosi 10-20).¹² Analizom povezanosti antigena HLA s dobi početka bolesti utvrđeno je da se bolesnici mogu podijeliti u dvije skupine.¹³ U prvoj skupini (psorijaza tipa I) bolest počinje ranije (prije 40. godine života), nasljeđuje se, težeg je tijeka i povezana je sa značajno većom učestalošću antigena HLA Cw6. U drugoj skupini bolesnika (psorijaza tipa II) bolest počinje kasnije (između 50-60. godine života), javlja se sporadično i ne pokazuje povezanost s genima sustava HLA.

Rezultati istraživanja polimorfizma gena HLA u hrvatskoj populaciji bolesnika s psorijazom, ukazuju prvenstveno na ulogu alela Cw*0602 u podložnosti za bolest, napose tipa I. Taj alel je povezan s dobi početka bolesti kao i s obiteljskom anamnezom psorijaze.¹⁴ U hrvatskih bolesnika s psorijazom tipa I otkrivena je također statistički značajno viša učestalost produženog haplotipa EH-57.2 (Cw6-B57-DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0201), te isto tako i svih alela koji čine taj produženi haplotip.¹⁵

Međutim, iako je povezanost psorijaze s genima HLA nedvojbeno, ipak se samo u nekih osoba koje nose podložne gene razvije psorijaza. Stoga se pretpostavlja da još neki geni udruženi s genima HLA imaju ulogu u razvoju bolesti. Neke studije ukazale su na ulogu gena na dugom kraku kromosoma 17, a druge na moguć smještaj rizičnog gena na 16. i 20. kromosomu.⁶ Ti podaci govore u prilog tome da je psorijaza genetski heterogena bolest i da vjerojatno postoje interakcije između pojedinih genskih lokusa.

Imunopatogenetski mehanizmi u psorijazi

Jedan od mogućih mehanizama nastanka psorijaze je aktivacija velikog broja T-limfocita streptokoknim superantigenom. Superantigeni su proteini koji, za razliku od ostalih proteinskih antigena, ne prolaze obradu unutar predočnih stanica, već se izravno vežu (na neuobičajeno mjesto, tj. izvan tipičnog mjesta za vezivanje antigenskih peptida) za molekulu HLA razreda II na predočnoj stanici i za receptor za antigen na limfocitu T.¹⁷ Posljedica toga je nespecifična aktivacija velikog broja T-limfocita, i to tzv. pomagačkih limfocita T koji lučenjem brojnih citokina utječu na daljnji tijek imunološke reakcije. Zato stimulacija superantigenima može aktivirati autoreaktivne klonove limfocita koji su izbjegli deleciju u timusu tijekom prenatalnog razvoja, i pokrenuti imunološku reakciju protiv vlastitih tkiva i organa, u ovom slučaju kože koja je ciljani organ.^{17,18} Druga mogućnost za razvoj autoagresije je model molekularne mimikrije. Naime, infekcija mikroorganizmom može dokinuti toleranciju na strukturno slične vlastite peptide i pokrenuti autoimunu reakciju.¹⁹ Tako je uočeno da M-protein streptokoka pokazuje sličnost u sekvenci aminokiselina s određenim keratinom, veličine 50 ili 60 kDa, u epidermisu bolesnika s psorijazom. Upravo na temelju spoznaje da se psorijaza vrlo često javlja nakon infekcije β -hemolitičkim streptokokom, jedna skupina autora pretpostavlja da stvaranje psorijatičnog žarišta započinju limfociti T aktivirani streptokoknim egzotoksinom.¹⁸ Ti limfociti križno reagiraju s M-proteinom streptokoka i spomenutim keratinom u epidermisu osobe podložne psorijazi, što izaziva bolest. Mehanizam pojave bolesti mogao bi se odvijati i ovako: superantigenom aktivirani pomagački limfociti T luče brojne citokine, koji potom potiču ekspresiju do tada skrivenih križno reaktivnih autoantigena u psorijatičnom epidermisu čime aktiviraju autoreaktivne T-stanice koje pokreću i održavaju psorijatični proces.^{18,20}

Kao što je ranije spomenuto upravo molekule HLA određuju konačan repertoar klonova limfocita T. Stoga, molekule HLA putem pozitivne selekcije ili delecije križno reaktivnih ili auto reaktivnih stanica specifičnih za određenu bolest mogu izravno povećati ili smanjiti podložnost bolesti.²¹ U bolesnika s psorijazom utvrđena je povećana učestalost alanina na lokusu 73 (Ala-73) u regiji koja kodira $\alpha 1$ podjedinice molekula HLA-Cw6 i -Cw7.²² Smatra se da je ta aminokiselina bitna za oblikovanje vezne pukotine, a prema tome i za vezanje antigenog peptida. Tako promjena molekule HLA ili vlastitog peptida može ukinuti ranije uspostavljenu toleranciju

na vlastite peptide i pokrenuti imunološku reakciju odgovornu za nastanak psorijatičnog žarišta.

Dakle, nazočnost pojedinih gena HLA podložnih za psorijazu može potaknuti nastanak izuzetno jake imunološke reakcije na određeni antigenski peptid što u konačnici za posljedicu ima razvoj bolesti.

Imunološka zbivanja u psorijazi

Povezanost psorijaze s određenim antigenima HLA razreda I i II ukazuje da predočavanje antigenskih peptida limfocitima T ima značajnu ulogu u patogenezi bolesti.¹⁹ Iako nije poznato na koji način započinje psorijatični proces, danas se pretpostavlja da je psorijaza genetski poremećaj proliferacije keratinocita posredovan limfocitima T.²³ Monoklonskim protutijelima utvrđeno je da upalni stanični infiltrat u aktivnom psorijatičnom žarištu sadrži pretežito pomagačke limfocite T koji su CD4+, a u fazi regresije citotoksične CD8+ limfocite T u neposrednoj blizini dendritičkih izdanaka Langerhansovih stanica.^{24,25} Nakon aktivacije T-limfociti luče brojne citokine (interleukine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IFN- γ) koji djeluju autokrino i parakrino.²³ Naime, osim što aktiviraju sve veći broj limfocita, također potiču proliferaciju i aktivaciju keratinocita. Danas je poznato da keratinociti nemaju samo mehaničku ulogu, nego također luče citokine (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α), te autokrino podržavaju vlastitu hiperproliferaciju.^{23,24} Istovremeno potiču ekspresiju adhezijskih molekula za limfocite T na endotelnim vaskularnim stanicama i drugim keratinocitima, što dalje pojačava priljev limfocita u epidermis i krug se zatvara. Tako započeti imunološki odgovor potaknut bakterijskim superantigenom ili epidermalnim autoantigenom ne prestaje, nego se poput začaranog kruga nastavlja i podržava kroničnu psorijatičnu upalu.

Pojedini autori ukazuju na značajnu ulogu keratinocita u patogenezi psorijaze. Naime, istraživanja pokazuju da je transkripcijska aktivnost nekoliko puta veća u epidermalnim nego u dermalnim stanicama psorijatičnog žarišta.²⁶ Stoga je pretpostavljeno da se keratinociti nakon ekspresije vlastite genske mutacije aktiviraju i luče citokine koji djeluju autokrino, potičući vlastitu proliferaciju, odnosno parakrino, uzrokujući aktivaciju i nakupljanje T stanica, makrofaga, kao i brojne druge intracelularne metaboličke promjene. Genetska mutacija, čini se zahvaća mehanizme regulacije rasta keratinocita, što izaziva ili prekomjernu aktivaciju čimbenika koji potiču rast (TGF α) ili inaktivaciju onih koji inhibiraju rast (IFN- γ).²⁷ Imunohistološke studije pokazale su da je početna promjena u psorijatičnom žarištu

ekspresija čimbenika rasta TGF α na keratinocitima. Slijedi ekspresija ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) na keratinocitima, te ELAM-1 (Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule-1) i VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) na endotelnim stanicama, a tek potom nakupljanje leukocita i stvaranje upalnog infiltrata.²⁸

Dakle, iz svega navedenog može se zaključiti da je proces nastanka psorijatičnog žarišta izrazito dinamičan, a uključuje interakciju pomoćničkih i citotoksičnih limfocita T te limfocita T i keratinocita. Razumijevanje imunopatogenetskih mehanizama u nastanku psorijaze omogućit će i razvoj ciljane terapije ove teške kronične bolesti.

Literatura

1. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol.* 2006;24:438-47.
2. Lee MR, Cooper AJ. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2006;47:151-9.
3. Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:1-11.
4. Mallon E, Bunce M, Savoie H et al. HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol.* 2001;143:1177-82.
5. Namazi MR. Paradoxical exacerbation of psoriasis in AIDS: proposed explanations including the potential roles of substance P and gram-negative bacteria. *Autoimmunity.* 2004;37:67-71.
6. Brandrup F, Hauge M, Henningsen J et al. Psoriasis in an unselected series of twins. *Arch Dermatol.* 1978; 114:874-78.
7. Henseler T. Genetics of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 1998;290:463-76.
8. Campbell RD, Trowsdale J. Map of the human MHC. *Immunology Today.* 1993;14:349-52.
9. Davis MM, Bjorkman PJ. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature.* 1988;334:395-402.
10. Berridge MJ. Lymphocyte activation in health and disease. *Crit Rev Immunol.* 1997;17:155-78.
11. Brenner W, Gschnait F, Mayer WR. HLA B13, B17, B37 and Cw6 in psoriasis vulgaris: association with the age of onset. *Arch Dermatol Res.* 1978;262:337-9.
12. Enerback C, Martinsson T, Inerot A et al. Evidence that HLA-Cw6 determines early onset of psoriasis, obtained using sequence-specific primers (PCR-SSP). *Acta Derm Venereol.* 1997;77:273-6.
13. Christopher E, Henseler T. Psoriasis type I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. *Semin Dermatol.* 1992;11:261-6.
14. Kaštelan M, Gruber F, Čečuk E et al. Analysis of HLA antigens in Croatian patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2000; suppl 211:12-3.
15. Kaštelan M, Gruber F, Čečuk- Jeličić E et al. A new haplotype Cw*0602-B57-DRB1* 0701-DQA1-0201-DQB1*0201 associated with psoriasis in the Croatian population. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:200-2.
16. Nair RP, Henseler T, Jenisch S et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate region (16q and 20p) by genome wide-scan. *Hum Mol Genet.* 1997;6:1349-56.
17. Webb SR, Gascoigne NRJ. T-cell activation by superantigens. *Curr Opin Immunol.* 1994;6:467-75.
18. Perez-Lorenzo R, Nunez-Oreza LA, Garma-Quen PM, Lopez-Pacheco E, Bricaire-Bricaire G. Peripheral blood mononuclear cells proliferation and Th1/Th2 cytokine production in response to streptococcal M protein in psoriatic patients. *Int J Dermatol.* 2006; 45:547-53.
19. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenetic mechanism in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2004;135:1-8.
20. Prinz JC. Psoriasis vulgaris – a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:326-32.
21. Berg LJ, Frank GD, Davis MM. The effects of MHC gene dosage and allelic variation on TCR selection. *Cell.* 1990;60:1043-53.
22. Asahina A, Akazaki S, Nakagawa H et al. Specific nucleotide sequence of HLA-C is strongly associated with psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol.* 1991; 97:254-8.
23. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:1-23.
24. Kirby B, Griffiths CEM. Psoriasis: the future. *Br J Dermatol.* 2001;144 (suppl. 58):37-43.
25. Kaštelan M, Prpić-Massari L, Gruber F et al. Perforin expression is up-regulated in the epidermis of psoriatic lesions. *Br J Dermatol.* 2004;151:831-6.
26. Bata-Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhees JJ, Cooper KD. Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary *ex vivo* culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. *J Clin Invest.* 1995;95:317-27.
27. Teriu T, Aiba S, Kato T, Tanaka T, Tagami H. HLA-DR antigen expression on keratinocytes in highly inflamed parts of psoriatic lesions. *Br J Dermatol.* 1987;116:87-93.
28. Karasek MA. Progress in our understanding of the biology of psoriasis. *Cutis.* 1999;64:319-22.